Lane Medical Library

Aus den seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie
an der Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. A. Bickel.

# Über den Einfluß einer Cystingabe bei eiweißfreier Ernährung auf Körpergewicht, N-Bilanz und Oxydationslage.

**Inaugural - Dissertation**
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Vorgelegt von
Werner Bärwolff
aus Andisleben b. Erfurt

Tag der Promotion: 23. Dezember 1936

663

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. R. Siebeck
Referent: Prof. Dr. A. Bickel
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Wenn man ein Tier eiweißfrei ernährt, dann wird das beim Lebensprozeß und bei der Funktion sich abnutzende Eiweiß des Protoplasmas ein Gemisch von Eiweißabbauprodukten, darunter sicherlich vornehmlich von Aminosäuren liefern, das sich dem ganzen Körper mitteilt und dem inneren Milieu des Körpers einen bestimmten Charakter verleiht.

Wenn man ein Tier in gleichmäßiger Weise mit qualitativ und quantitativ demselben Eiweiß ernährt, wird das das innere Körpermilieu beherrschende Gemisch von Eiweißabbauprodukten eine Mischung darstellen aus den Eiweißabbauprodukten des Protoplasmas und denen des resorbierten Nahrungseiweißes.

In einer Reihe von Arbeiten ist nun in den letzten Jahren im hiesigen Laboratorium gezeigt worden, daß zusätzliche Gaben einer bestimmten Aminosäure zum Nahrungseiweiß die im Körper vorhandene Oxydationsgrundlage ändern können. Es hat sich weiter gezeigt, daß die Wirkungsrichtung einer derartig zusätzlich gegebenen Aminosäure ceteris paribus auch abhängt von der Qualität des Nahrungseiweißes. Es ist also nicht gleichgültig, in welches Gemisch von Eiweißabbauprodukten eine solche Aminosäure eingeführt wird. In Abhängigkeit von der Art des Gemisches, das sich, wie wir hörten, aus den Abbauprodukten des Zelleiweißes und des Nahrungseiweißes zusammensetzt, kann ein und dieselbe zusätzlich gegebene Aminosäure bald in dieser, bald in jener Weise die Oxidationslage beeinflussen.

Unter anderem sind diese Verhältnisse im hiesigen Laboratorium an der Wirkung des Cystins, bzw. einer zusätzlichen Gabe von Cystin zum Nahrungseiweiß untersucht worden. Hierbei zeigte sich, daß dann, wenn das Nahrungseiweiß in hinreichender Menge z. B. aus vegetabilischen Linseneiweiß besteht, größere und kleinere Cystinzulagen eine durchgängige Verschlechterung der Oxydationslage herbeiführen nach Maßgabe der entsprechenden Aenderungen in der Lage der Harnquotienten C : N und Vacat-O : N (Rahmsdorf[8]) und

Klapper)[2]). War das Nahrungseiweiß Kartoffeleiweiß in hinreichender Menge, so bewirkte eine größere Cystinzulage ebenfalls eine derartige Verschlechterung der Oxydation. War das Nahrungseiweiß in hinreichender Menge aber Casein, so zeigte sich bei einer größeren Cystinzulage die Verschlechterung der Oxydation vornehmlich nur an einer bestimmten Quote (Vacat-Sauerstoff) des zu oxydierenden Materials, während eine Beeinflussung der anderen oxydabelen Substanz (C) überhaupt zweifelhaft bleiben konnte, oder eher im Sinne einer Neigung zu besserer Oxydation vorhanden war. (Krohn[4]), Schaake.)[5])

Wenn man nun ein Tier eiweißfrei ernährt und dabei Cystin in einer größeren Menge zulegt, dann trifft das Cystin in ein Eiweißabbaugemisch, das ausschließlich von dem sich abnutzenden Zelleiweiß stammt.

Es hat nun gewiß Interesse, einmal zu sehen, wie sich bei der völlig eiweißfreien Ernährung überhaupt die Zufuhr einer einzelnen Aminosäure auswirkt.

Bei der großen Bedeutung, die gerade dem Cystin in der Nahrung für den gesamten Eiweißstoffwechsel zusteht, ist es verständlich, daß die ersten Versuche, die in dieser Art überhaupt gemacht worden sind und den Gegenstand meiner vorliegenden Arbeit bilden, mit Cystin angestellt wurden.

Bei meinem Experiment ermittelte ich ebensowohl den Einfluß einer größeren oralen l-Cystingabe auf die Stickstoffbilanz, wie auf die Oxydationslage des Körpers im intermediären Stoffwechsel. Zur Ermittlung der Oxydationslage bediente ich mich der Bestimmung der Harnquotienten C : N und Vacat-O : N.

Da es aus technischen Gründen für die quantitative Fütterung der Ratten erforderlich ist, ein kalorisch wertvolles Bindemittel, nämlich Kartoffelstärke, dem Futter zuzufügen, enthält das Futter eine Spur Stickstoff aus der Stärke. Im vorliegenden Fall betrug die Stickstoffmenge, die in dem Futter täglich jedem Tier verabreicht wurde, ungefähr 5,6 mg, während der Harn-N pro Tier und Tag in dieser Periode 0,03 g betrug. Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß selbst dann, wenn man unberücksichtigt läßt, was an unresorbiertem Nahrungsstickstoff mit dem Kot abgeht, immer ungefähr $^4/_5$ des gesamten Harn-N vom Zelleiweiß stammen müssen. Die geringe N-Menge der Nahrungsstärke kann also unberücksichtigt bleiben.

Aus meinen Versuchen geht folgendes hervor:

1. Die Verminderung des Körpergewichtes, die bei eiweißfreier, aber sonst kalorisch genügender und in jeder Beziehung vollständiger Nahrung auftrat, konnte durch eine solche Cystingabe nicht aufgehalten werden.

2. Zulage von 0,1 g l-Cystin pro Tier und Tag bei einer Ratte von ca. 155 g Körpergewicht näherte bei eiweißfreier Ernährung durch Verminderung der Harn-N-Werte die vorhandene Negativität der N-Bilanz dem N-Gleichgewicht an.

3. Wie schon von Grapentin angegeben wurde, lagen auch bei meinen Versuchen während der eiweißfreien, aber kalorisch genügenden Ernährung die Harnquotienten sehr hoch. Durch die gewählte l-Cystenzulage von 0,1 g pro Tier und Tag wurde eine leichte Senkung des Harnquotienten C : N neben einer etwas stärkeren Steigerung des Harnquotienten Vacat-O : N herbeigeführt. Vor allem verminderte sich auch unter der Cystinzulage die absolute tägliche Menge für C und N, wenn auch nicht in kontinuierlich fortschreitender Weise, während der Wert für Vacat-O nur eine initiale Senkung und später eher eine Steigerung erkennen ließ. Aus diesen Harnquotientenbefunden ergibt sich, daß bei der eiweißfreien Ernährung durch die Cystinzulage eine verbesserte Oxydation am C, aber eine verschlechterte Oxydation an den anderen hierfür in Frage kommenden Elementen herbeigeführt wurde, also zumindest Aenderungen in der Oxydationslage des Körpers erzeugt worden sind, bei denen die einzelnen Quoten des zu oxydierenden Materials nicht in genau gleicher Richtung beeinflußt wurden. Bei der eiweißfreien Ernährung wirkt die Cystinzulage offenbar in derjenigen Art, die wir als charakteristisch für eine zusätzliche Cystingabe bei einer gemischten Nahrung kennen gelernt haben, in der Kasein der Nahrungs-N-Träger ist.

## Experimenteller Teil.

Die Versuche wurden an einer Gruppe von 10 männlichen, weißen Ratten ausgeführt, die ein Gewicht von 150—160 g hatten. Derartige Versuche müssen immer an einer größeren Gruppe von Tieren angestellt werden, um jeden individuellen Faktor auszuschalten. Nur dann sind die Versuchsergebnisse erfahrungsgemäß eindeutig. Die 10 Ratten wurden in einem gemeinsamen Stoffwechselkäfig gehalten, dessen Siebboden es gestattete, Harn und Kot getrennt aufzufangen. Der Kot wurde periodenweise gesammelt, getrocknet, und auf seinen Gehalt an Stickstoff analysiert. Jede Versuchsperiode dauerte 7 Tage, an den zwei ersten Tagen jeder Periode wurde das jeweilige zuständige Futter gegeben, ohne daß der Harn analysiert wurde. An den folgenden 5 Tagen wurde dann der Harn auf seinen Gehalt an C, Vacat-O und N untersucht. Dadurch wurde erreicht, daß bei Wechsel der Versuchsbedingungen von einer Periode zur anderen die Tiere zwei Tage Zeit hatten, sich auf die neuen Bedingungen einzustellen, so daß bis zu Beginn der Analysen eine Gewähr für die volle Auswirkung der neuen Bedingungen auf den Stoffwechsel gegeben war.

Immer fraßen die Tiere die genau zugemessene tägliche Nahrungsmenge quantitativ auf. Die Nahrungsmenge, welche 10 Tiere pro Tag in den entsprechenden Versuchswochen erhielten, ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

### Futter-Tabelle.

Es enthalten: 1 g l-Cystin = 0,212 g N.
1 g Stärke = 0,0008 g N.

| Periode 1. | | Periode 2. | |
|---|---|---|---|
| Lebertran = | 20,0 ccm | Lebertran = | 20,0 ccm |
| Zucker = | 30,0 g | Zucker = | 30,0 g |
| Stärke = | 70,0 g | Stärke = | 70,0 g |
| Salzgemisch = | 2,0 g | Salzgemisch = | 2,0 g |
| Zitronensaft = | 10,0 ccm | Zitronensaft = | 10,0 ccm |
| Wasser = | 600,0 ccm | Wasser = | 600,0 ccm |
| **ca. 58,0 Kalorien pro Tier.** | | tägliche Zulage von 1,0 g l-Cystin! **ca. 58,0 Kalorien pro Tier!** | |

| Periode 3. | | Zitronensaft = | 10,0 ccm |
|---|---|---|---|
| Lebertran = | 20,0 ccm | Wasser = | 600,0 ccm |
| Zucker = | 30,0 g | tägliche Zulage | |
| Stärke = | 70,0 g | 1,0 g l-Cystin! | |
| Salzgemisch = | 2,0 g | **ca. 58,0 Kalorien pro Tier!** | |

## Analytische Methodik.

Der 24stündige Sammelharn wurde auf seinen Gehalt an Stickstoff, Kohlenstoff, Vacat-Sauerstoff und Chlor untersucht.

Im Trockenkot jeder Versuchsperiode wurde der Gehalt an Stickstoff bestimmt.

Der Stickstoff wurde mit der Halbmikromethode von Kjeldahl ermittelt.

Zur Kohlenstoffbestimmung wurde die von Osuka[6]) verbesserte Methode von Nicloux, zur Vacat-O-Bestimmung die Mikromethode von Müller-Kanitz[7]) angewendet.

Der Chlor-Gehalt des Harns wurde nach Mohr bestimmt.

Im Folgenden sei nun zunächst eine zusammenfassende, verkürzte Uebersichtstabelle gegeben:

### Übersichts-Tabelle

| Periode No. | Körpergewicht in g | Harn-C mg | Harn-Vacat-O mg | Harn-N mg | C/N | V. O/N | N-Bilanz in g | Kot-N in g |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. Eiweißfreie Kost | 156,8 | 503,2 | 667,7 | 304,1 | **1,654** | **2,195** | –0,03583 | 0,5509 |
| II. Eiweißfreie Kost und 1,0 g l-Cystin täglich | 154,0 | 249,2 | 442,3 | 170,7 | **1,459** | **2,591** | –0,00104 | 0,5385 |
| III. Eiweißfreie Kost und 1,0 g l-Cystin täglich | 150,4 | 363,8 | 762,0 | 259,8 | **1,400** | **2,933** | –0,00400 | 0,5010 |

Anmerkung: Die Zahlen der Tabelle für C, Vacat-O, N und die N-Bilanz sind Durchschnittswerte für 10 Tiere an einem Tag jeder Periode. Die Zahlen für das Körpergewicht sind Mittelwerte für 1 Tier an 1 Tag jeder Periode. Der Kot-N-Wert ist der absolute Wert für 10 Tiere und die 5 Analysentage jeder Periode.

In der nun folgenden Tabelle werden aufgeführt:

1. Das Durchschnittsgewicht der Ratten, d. h. Gesamtgewicht dividiert durch die Anzahl der Tiere.
2. Die 24stündige Harnmenge.
3. Die Menge C, Vacat-O und N-Gehalt der 24stündigen Harnmenge.
4. Die Quotienten C/N, O/N und O/C.
5. Aus den Analysenzahlen und -Tagen errechnete Durchschnittswerte.
6. Dauer der Fütterung 7 Tage, Analysen vom 3.—7. Tag. Die Analysentage wurden aber der besseren Uebersicht wegen laufend numeriert.

**Analysen-Tabelle 10 Ratten.**

| Versuchstag No. | Körpergewicht in g | Harnmenge ccm | Harn-C mg | Harn-Vacat-O mg | Harn-N mg | C/N | O/N | O/C |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Periode 1. Eiweißfreie Kost. | | | | | |
| 1 | 158 | 242 | 573,5 | 728,4 | 331,5 | 1,730 | 2,197 | 1,270 |
| 2 | 157 | 302 | 685,5 | 727,8 | 353,3 | 1,940 | 2,060 | 1,061 |
| 3 | 157 | 290 | 461,1 | 739,5 | 316,1 | 1,458 | 2,339 | 1,603 |
| 4 | 156 | 260 | 405,6 | 592,8 | 265,2 | 1,529 | 2,235 | 1,461 |
| 5 | 156 | 257 | 390,6 | 549,9 | 254,4 | 1,535 | 2,161 | 1,407 |
| Periodendurchschnittswert: | | | 503,2 | 667,7 | 304,1 | 1,654 | 2,195 | 1,326 |
| | | | Periode 2. Eiweißfreie Kost u. Zulage von 1,0 g l-Cystin. | | | | | |
| 6 | 155 | 148 | 293,0 | 504,7 | 196,8 | 1,487 | 2,564 | 1,722 |
| 7 | 155 | 172 | 316,5 | 598,5 | 212,9 | 1,487 | 2,811 | 1,890 |
| 8 | 154 | 115 | 207,0 | 392,1 | 140,3 | 1,475 | 2,794 | 1,894 |
| 9 | 153 | 120 | 218,4 | 361,2 | 151,2 | 1,444 | 2,388 | 1,653 |
| 10 | 153 | 118 | 211,2 | 355,2 | 152,2 | 1,387 | 2,333 | 1,681 |
| Periodendurchschnittswert: | | | 249,2 | 442,3 | 170,7 | 1,459 | 2,591 | 1,774 |

| Versuchstag No. | Körpergewicht in g | Harnmenge ccm | Harn-C mg | Harn-Vacat-O mg | Harn-N mg | C/N | O/N | O/C |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Periode 3. Eiweißfreie Kost u. Zulage von 1,0 g l-Cystin. | | | | | | | | |
| 11 | 152 | 105 | 345,4 | 743,4 | 233,1 | 1,481 | 3,189 | 2,152 |
| 12 | 151 | 225 | 542,2 | 963,0 | 315,0 | 1,435 | 3,057 | 2,129 |
| 13 | 150 | | | | | | | |
| 14 | 150 | 110 | 311,3 | 663,3 | 254,1 | 1,225 | 2,610 | 2,130 |
| 15 | 149 | 114 | 346,5 | 678,3 | 237,1 | 1,461 | 2,860 | 1,957 |
| Periodendurchschnittswert: | | | 363,8 | 762,0 | 259,8 | 1,400 | 2,933 | 2,094 |

## N-Bilanz-Tabelle. 10 Ratten.

Periode 1. Eiweißfreie Kost.

70,0 g Stärke = 0,0560 g N

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 Tiere an 5 Tagen | Nahrungs | - N: + | 0,2800 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Kot | - N: — | 0,5509 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Resorb. | - N: — | 0,2709 g N | C/N = 1,654 |
| 10 „ „ 5 „ | Harn | - N: — | 1,5205 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Reteniert | - N: — | 1,7914 g N | O/N = 2,195 |
| 10 „ „ 1 Tag | „ | - N: — | 0,3583 g N | |
| 1 Tier „ 1 „ | „ | - N: — | 0,03583 g N | |

Trockenkotmenge = 11,4640 g

Periode 2. Eiweißfreie Kost u. Zulage von 1,0 g l-Cystin.

70,0 g Stärke = 0,0560 g N
1,0 g l-Cystin = 0,212 g N

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 Tiere an 5 Tagen | Nahrungs | - N: + | 1,3400 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Kot | - N: — | 0,5385 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Resorbiert | - N: + | 0,8015 g N | C/N = 1,459 |
| 10 „ „ 5 „ | Harn | - N: — | 0,8534 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Reteniert | - N: — | 0,0519 g N | O/N = 2,591 |
| 10 „ „ 1 Tag | „ | - N: — | 0,0104 g N | |
| 1 Tier „ 1 „ | „ | - N: — | 0,00104 g N | |

Trockenkotmenge = 10,8500 g

Periode 3. Eiweißfreie Kost u. Zulage von 1,0 g l-Cystin.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10 Tiere an 5 Tagen | Nahrungs | - N: + | 1,3400 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Kot | - N: — | 0,5010 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Resorbiert | - N: + | 0,8390 g N | C/N = 1,400 |
| 10 „ „ 5 „ | Harn | - N: — | 1,0393 g N | |
| 10 „ „ 5 „ | Reteniert | - N: — | 0,2003 g N | O/N = 2,933 |
| 10 „ „ 1 Tag | „ | - N: — | 0,0400 g N | |
| 1 Tier „ 1 „ | „ | - N: — | 0,00400 g N | |

Trockenkotmenge = 11,3700 g

## Literatur.


1) Rahmsdorf: Über den Einfluß von Cystin- und Tryptophan-Gaben anf den Stoffwechsel bei Ernährung mit biologisch minderwertigem Eiweiß. Biochem Zeitschr. 276. 5.-6. Heft 1935.

2) Klapper: Über die Wirkung einer kleinen Cystinzulage zur Nahrung bei quantitativer Eiweißunterernährung auf den Stoffwechsel. Disserder Med. Fakultät Berlin 1936.

3) Lorente: Über die Wirkung einer kleinen Cystinzulage zur Nahrung bei quantitativer und qualitativer Eiweißunterernährung auf den Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 279. 1.-2. Heft 1935.

4) Krohn: Nach dem Manuskript zitiert.

5) Schaake: Nach dem Manuskript zitiert.

6) Osuka: Biochem. Zeitschr. 246. 104. 1932

7) Kanitz: Biochem. Zeitschr. 249. 234. 1932.
„ „ 257. 361. 1933.

8) Grapentin: Zeitschr. f. d. ges. experiment. Med. 99. 750. 1933.

## Lebenslauf.

Am 15. Dezember 1910 wurde ich, Werner Bärwolff, in Andisleben bei Erfurt als Sohn des Mühlenbesitzers Karl Bärwolff und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Bärwolff, geboren. Vom 6.—10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Andisleben, anschließend das Realgymnasium zur Himmelspforte in Erfurt. Ostern 1930 bestand ich dort das Abitur und begann an der Universität Jena das Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich am Schluß des S.S. 1932 in Jena ab. Meine klinischen Semester verbrachte ich in München, Rostock, Leipzig und Jena, wo ich das Studium am 13. 12. 1935 mit dem Staatsexamen abschloß.

Am 1. 11. 1934 trat ich als Sanitätsoffizieranwärter in das Reichsheer ein und wurde am 1. 1. 1936 zum Unterarzt an der Militärärztlichen Akademie zu Berlin befördert. Während des praktischen Jahres war ich an der Chirurgischen Klinik der Charité, an der Kinderklinik der Charité und an der Frauenklinik dortselbst tätig.

Die vorliegende Dissertation fertigte ich in den „seminaristischen Uebungen für pathologische Physiologie an der Universität" unter Leitung von Herrn Professor Dr. Adolf Bickel an. Ich danke Herrn Professor Bickel für die Ueberlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Franz Linke, Buchdruckerei, Berlin NW 6, Marienstr. 13.